

PSICOFÁRMACOS NA SAÚDE MENTAL: POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA¹

PSYCHOPHARMACEUTICALS IN MENTAL HEALTH: POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

Mariane Lago Friedrich² e Minéia Weber Blattes³

RESUMO

O principal tratamento medicamentoso realizado nos serviços de saúde mental é por meio do uso de psicofármacos, que possuem potencial para causar interações medicamentosas quando usados em politerapia, sobretudo as classes de antipsicóticos, antidepressivos e antiepiléticos. O objetivo deste trabalho foi avaliar essas possíveis interações entre os medicamentos psicotrópicos mais prescritos em um Centro de Atenção Psicossocial Infantojuvenil no interior do estado do Rio Grande do Sul, por meio de um estudo transversal, descritivo e quantitativo, no qual foi realizada a coleta e análise de dados em prontuários dos usuários ativos. Os resultados demonstraram possíveis interações prejudiciais importantes que ocasionam reações com diferentes níveis de agravamento, podendo ser moderadas, como alterações farmacocinéticas, até situações mais graves em que ocorre aparecimento de encefalopatia, sintomas extrapiramidais, síndrome serotoninérgica e complicações cardiovasculares, indicando em todos os casos, a necessidade de monitoramento desses usuários e acompanhamento profissional para identificação e manejo dessas ocorrências.

Palavras-chave: Psicotrópicos, Saúde da Criança, Saúde do Adolescente, Serviços de Saúde Mental.

ABSTRACT

The main drug treatment performed in mental health services is through the use of psychotropic drugs, which have the potential to cause drug interactions when used in polytherapy, especially the classes of antipsychotics, antidepressants and antiepileptics. The objective of this study was to evaluate these possible interactions among the most prescribed psychotropic medications in a Child and Adolescent Psychosocial Care Center in a city of the state of Rio Grande do Sul, by means of a cross-sectional, descriptive and quantitative study, in which the collection and analysis of data was carried out in the medical records of active users. The results showed possible important harmful interactions that cause reactions with different levels of aggravation, which can be moderated like pharmacokinetic changes, to more serious situations in which encephalopathy, extrapyramidal symptoms, serotonin syndrome and cardiovascular complications occur. These cases indicate the need for monitoring these users and a professional follow-up to identify and manage these occurrences.

Keywords: Psychotropics, Child Health, Adolescent Health, Mental Health Services.

1 Trabalho de Conclusão de Residência.

2 Farmacêutica Especialista pelo Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Mental - UFN. E-mail: mari.friedrich@hotmail.com

3 Orientadora e Tutora no Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Mental - UFN. E-mail: mweber@ufn.edu.br

INTRODUÇÃO

Após o advento da Reforma Psiquiátrica no Brasil e sua consolidação com a Lei 10.216/2001, a Saúde Mental ganhou novas estratégias de cuidado em liberdade e com base territorial, sendo uma delas um dispositivo de referência no âmbito do SUS, específico ao público infantojuvenil: o Centro de Atenção Psicossocial Infantojuvenil II (CAPSi), que atende crianças e adolescentes com transtornos mentais severos e persistentes, constituindo-se como um serviço ambulatorial de atenção diária (BRAGA; FARINHA, 2018; BRASIL, 2004).

Nesse espaço, são construídos e ofertados diferentes tipos de atendimentos, possuindo a terapia medicamentosa com psicofármacos como parte integrante dos processos terapêuticos (BRASIL, 2004). Com frequência, essa terapia que é composta pelo uso de mais de dois medicamentos desse grupo farmacológico, pode gerar riscos que devem ser avaliados, no que diz respeito a interações medicamentosas e excessos de medicação (MASNOON *et al.*, 2017; SALDAÑA *et al.*, 2014).

No campo da Saúde Mental Infantojuvenil, é crescente o número de diagnósticos de problemas emocionais, do funcionamento cognitivo - principalmente distúrbio de atenção - e comportamentais. Porém, ainda são muito limitadas as informações sobre a maioria desses transtornos (TISHLER; REISS, 2012).

Diretamente ligado a esse fato, a quantidade de medicamentos psicotrópicos prescritos para crianças e adolescentes cresce exponencialmente pelo mundo, sendo que no caso de crianças muito novas, as prescrições de uso *off label* deixam dúvidas quanto a possíveis comprometimentos em seu desenvolvimento (TISHLER; REISS, 2012).

Os psicofármacos apresentam ação majoritária no sistema nervoso central, com a finalidade de amenizar características fisiológicas e comportamentais dos transtornos mentais (FERREIRA *et al.*, 2017). São agentes químicos capazes de alterar alguns processos mentais, modificando a capacidade de percepção, a consciência e algumas condutas do indivíduo, fato esse que pode ocasionar reações adversas importantes, bem como algum tipo de dependência (SOUZA; ABREU; SANTOS, 2018).

Por esse motivo, sua utilização deve ser como um recurso terapêutico que visa melhorar o prognóstico e favorecer as demais ações terapêuticas, voltadas ao propósito principal de reabilitação e inserção social do indivíduo, fugindo da lógica reducionista, que acaba banalizando seu uso e não contempla a complexidade do sujeito (FERREIRA *et al.*, 2017).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento de dados das medicações psicotrópicas e sua frequência de uso por crianças e adolescentes que fazem acompanhamento em um CAPSi, no interior do estado do Rio Grande do Sul, a fim de avaliar possíveis interações medicamentosas e seus efeitos adversos.

MÉTODO

Foi desenvolvido um estudo do tipo transversal, descritivo e quantitativo. A pesquisa foi realizada em um Centro de Atenção Psicossocial Infantojuvenil (CAPSi), em um município no interior do estado do Rio Grande do Sul, por meio da coleta retroativa de dados em prontuários clínicos, que englobaram o período de janeiro de 2019 a janeiro de 2020.

As prescrições foram avaliadas quanto ao número de medicações e idade do usuário, incluindo aqueles com idade até 18 anos incompletos e que estavam fazendo uso concomitante de dois ou mais psicofármacos. Para garantir a confiabilidade das prescrições, foram adicionados ao estudo, apenas usuários que faziam acompanhamento com médico psiquiatra do serviço, excluindo aqueles que possuíam esse tipo de atendimento em outros setores públicos ou privados.

Os dados foram digitados e tabulados no programa *Microsoft Excel 2010*®, em uma tabela na qual foram registradas as informações referentes à idade, quantidade e nome genérico dos psicofármacos que os usuários estavam utilizando, sendo a identificação dos sujeitos descharacterizada. Ao término das coletas e da tabulação dos dados, foram analisados os resultados, buscando encontrar os psicofármacos usados com maior frequência nas prescrições e avaliadas suas possíveis interações.

O projeto foi aprovado por Comitê de Ética e Pesquisa com Humanos (CEP), seguindo as normas e diretrizes da Resolução 466/12 do CNS (Conselho Nacional de Saúde), sob o protocolo de número: 3.789.103.

RESULTADOS

Para encontrar as prescrições alvo deste estudo, foi necessário avaliar todos os prontuários ativos do serviço, o que totalizou em 568 prontuários analisados. Deste montante, foram descontados os prontuários dos usuários que não cumpriam os critérios de inclusão da pesquisa, sendo eles: 212 (37,32%) usuários que não faziam acompanhamento psiquiátrico no serviço; 97 (17,08%) usuários que utilizavam apenas uma medicação; e 47 (8,27%) usuários maiores de 18 anos, totalizando a exclusão de 356 (62,68%) prontuários desta pesquisa.

Assim, restaram 212 (37,32%) prontuários de usuários que faziam uso de duas ou mais medicações psicotrópicas prescritas e acompanhadas pelos médicos psiquiatras do serviço, no período determinado para a pesquisa, satisfazendo todos os critérios de inclusão, sendo estes prontuários utilizados na avaliação efetiva dos resultados.

Nesse montante, por vezes o mesmo paciente apresentou mais de uma prescrição, o que totalizou 287 (n) tipos de prescrições diferentes, com 556 medicamentos prescritos, demonstrando uma média de 2,62 fármacos para cada usuário. Dentre essas prescrições, foram identificadas 166 combinações

diferentes com dois ou mais psicofármacos e devido a esse grande número, 121 prescrições ficaram fora da análise das interações medicamentosas, por aparecerem apenas uma vez.

Além disso, visto que muitas dessas prescrições se repetiam, foi possível observar, conforme Tabela 1, as 20 prescrições diferentes que apareciam com maior frequência, com o número de prescrições para cada combinação, com sua respectiva porcentagem (%).

Tabela 1 - Descreve as prescrições encontradas com maior frequência, contendo quantidade e nome genérico dos psicotrópicos, número de prescrições que continham essa combinação e sua respectiva porcentagem, referente ao total de prescrições (n=287).

Quantidade de medicamentos	Medicamentos Psicotrópicos	Número de prescrições	%
4	Imipramina+Metilfenidato+Risperidona+Sertralina	3	1,05
3	Metilfenidato+Sertralina+Risperidona	9	3,14
3	Metilfenidato+Fluoxetina+Risperidona	5	1,74
3	Metilfenidato+Imipramina+Risperidona	4	1,39
3	Carbamazepina+Sertralina+Risperidona	4	1,39
3	Imipramin+Fluoxetina+Risperidona	3	1,05
3	Carbonato de Lítio+Fluoxetina+Risperidona	3	1,05
3	Carbamazepina+Escitalopram+Risperidona	3	1,05
2	Metilfenidato+Risperidona	28	9,76
2	Sertralina+Risperidona	9	3,14
2	Imipramina+Risperidona	4	1,39
2	Carbamazepina+Risperidona	4	1,39
2	Paroxetina+Risperidona	3	1,05
2	Carbonato de Lítio+Risperidona	3	1,05
2	Risperidona+Fluoxetina	14	4,88
2	Metilfenidato+Fluoxetina	4	1,39
2	Carbonato de Lítio+Fluoxetina	3	1,05
2	Clonazepam+Sertralina	6	2,10
2	Imipramina+Metilfenidato	3	1,05
2	Ácido Valpróico+Clorpromazina	3	1,05

Fonte: autoria própria.

Na mesma tabela, ainda é possível verificar a quantidade de fármacos nas prescrições, as quais, com exceção da primeira listada que possui quatro medicamentos, observou-se que a maioria delas contém dois ou três psicofármacos em uso concomitante, correspondendo a 84 e 31 prescrições, respectivamente.

Na Tabela 2 estão listados os fármacos analisados e discutidos neste trabalho, agrupados de acordo com seu grupo farmacológico e classe, segundo os tipos de prescrições que se repetiam duas ou mais vezes, incluindo dessa forma, alguns fármacos que não estão demonstrados na Tabela 1, a qual se refere apenas as prescrições com frequência igual ou superior a três repetições. Para tal, foi usado o sistema de classificação ATC (do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*), da Organização Mundial da Saúde (NIPH, 2020) e a base de dados *Micromedex*®.

Tabela 2 - Grupo farmacológico e classe dos medicamentos discutidos no trabalho, contemplando as prescrições que se repetiam duas ou mais vezes.

Grupo Farmacológico	Classe	Fármaco
Antiparksoniano	Anticolinérgico	Biperideno
Antiepilético	-	Ácido valpróico Topiramato
Antiepilético/Ansiolítico	-	Clonazepam
Antiepilético/Antimaníaco	-	Carbamazepina
Antipsicótico/Antimaníaco	-	Carbonato de lítio
Antipsicótico	Típico	Clorpromazina Haloperidol Quetiapina
	Atípico	Risperidona Paroxetina
Antidepressivo	ISRS	Escitalopram Fluoxetina Sertralina
		IMAO
	Psicoestimulante	Simpaticomimético

ISRS - Inibidor Seletivo da Receptação de Serotonina

IMAO - Inibidor da MonoAmino Oxidase

Fonte: ATC e Micromedex® (2020)

Estes fármacos foram relacionados através da base de dados Micromedex®, para verificar as possíveis interações medicamentosas, apresentando 62 possibilidades de interações classificadas de acordo com a base de dados, em gravidades moderada e maior, sendo a primeira quando a interação pode resultar na exacerbação da condição do paciente e/ou requer uma alteração na terapia; e a segunda quando a interação pode causar risco de vida e/ou requerer intervenção médica para minimizar ou prevenir efeitos adversos sérios. Não foi encontrada nenhuma interação medicamentosa caracterizada com tipo de grau menor (Tabela 3).

Tabela 3 - Possíveis interações medicamentosas de acordo com sua gravidade e frequência.

	Gravidade	Frequência
Interações Medicamentosas	Menor	0
	Moderada	13
	Maior	49

Fonte: autoria própria

DISCUSSÃO

Alguns estudos (DA SILVA *et al.*, 2018; MELGAÇÃO *et al.*, 2011; SCHENKEL *et al.*, 2016), demonstram que o uso de múltiplos medicamentos por um mesmo usuário é uma prática recorrente, inclusive nas áreas de psicofarmacologia (BALEN *et al.*, 2017), criando uma necessidade de avaliação

mais cautelosa nas prescrições, uma vez que a mesma gera um risco em potencial para ocorrer interações medicamentosas, além de algumas vezes dificultar a adesão ao tratamento.

Como observado na Tabela 1, apesar de, felizmente, a maioria das prescrições encontradas neste trabalho possuírem uma combinação de apenas dois psicotrópicos, ainda há a possibilidade da ocorrência de interações medicamentosas, as quais podem causar potencialização do efeito terapêutico ou redução na eficácia do tratamento, além da aparição de reações adversas de diferentes gravidades (Tabela 3) ou, em alguns casos, não ser efetiva a modificação desejada no efeito de um dos fármacos, acarretando inclusive, um aumento no custo do tratamento (SCHENKEL *et al.*, 2016).

Na Tabela 4 são apresentadas as possíveis interações medicamentosas que podem ocorrer quando os principais fármacos encontrados no estudo são combinados entre si, destacando os resultados que causam efeitos adversos graves.

Dentre eles, aparece a síndrome serotoninérgica, que é caracterizada por um aumento do neurotransmissor serotonina a níveis tóxicos, principalmente nos receptores pós-sinápticos, desencadeando uma combinação de sintomas que podem abranger alterações do estado mental (agitação e alucinações), instabilidade autonômica (taquicardia, sudorese excessiva, tontura, calafrios e febre), sintomas neuromusculares (hiperreflexia, mioclonia, incoordenação motora, tremor e rigidez), sintomas gastrointestinais (diarreia, náusea e vômito) e ainda convulsões, podendo em alguns casos, ser fatal (ANVISA, 2020b; HIRAGA; KUWABARA, 2017). A possibilidade de ocorrência dessas crises aumenta em associação de fármacos que potencializam as transmissões serotoninérgicas (MARCOLIN; CANTARELLI; JUNIOR, 2004), como se pode observar nas interações de ISRS entre si, em associação com antidepressivos tricíclicos ou antimaníacos, como carbonato de lítio e carbamazepina (KEEGAN; BROWN; RABINSTEIN, 2006).

Ainda relacionado ao sistema nervoso, tanto em nível central quanto periférico, devido à falta de especificidade dos fármacos, além de suas interações, podem ocorrer sintomas como fraqueza, discinesia, encefalopatia, aumento de sintomas extrapiramidais, dano cerebral, caracterizando, em determinadas situações, uma síndrome encefalopática. Um exemplo são as combinações de carbonato de lítio com os antipsicóticos risperidona, haloperidol e clorpromazina, sendo necessária a suspensão do tratamento (PEREIRA *et al.*, 2019; ROSA *et al.*, 2006). A hipótese mais aceita para explicar a causa dessa neurotoxicidade é o aumento na inativação dos receptores dopaminérgicos, pois o lítio, que é capaz de inibir a liberação pré-sináptica de dopamina, soma-se ao efeito antagonista do receptor de dopamina tipo 2 dos antipsicóticos, causando uma inibição na transmissão dopaminérgica, que tem como resultado sua hipofuncionalidade (BOEKER; SEIDL; SCHOPPER, 2011).

No que se refere ao sistema cardiovascular, também se pode observar implicações do uso concomitante de fármacos, principalmente das classes de antidepressivos e antipsicóticos, aumentando o risco de desenvolver cardiotoxicidade, com prolongamento de intervalo QT e *Torsade de Pointes*, com o risco de chegar a uma parada cardíaca. O intervalo QT é um biomarcador que representa o período

de atividade elétrica ventricular, podendo indicar arritmias como *Torsade de Pointes*, taquicardia ventricular polimórfica e morte cardíaca súbita (CLAUDIO *et al.*, 2014; DE *et al.*, 2015; MANCHIA *et al.*, 2017). Essas interações podem ocorrer tanto pela potencialização de ambos os medicamentos que causam esses efeitos, quanto por interações farmacocinéticas.

Os efeitos adversos relacionados ao metabolismo são, em sua maioria, acarretados por alterações nas enzimas responsáveis por essa etapa farmacocinética, principalmente as do citocromo 450 (CYP450), que geram aumento ou diminuição da concentração plasmática de um ou ambos os fármacos. As interações com fármacos indutores dessas enzimas levam à redução da efetividade dos medicamentos, enquanto os fármacos inibidores tendem a aumentar o risco de toxicidade, causando alteração na eficácia do tratamento e danos à saúde (BRAZ *et al.*, 2018).

Dentre os mais relevantes encontrados no estudo, citam-se as interações com a carbamazepina metabolizada pela CYP3A4, sendo ela mesma um forte indutor dessa isoenzima, além de sua capacidade de alterar outros sistemas de biotransformação hepática de fase I e II (ANVISA, 2020a) e os antidepressivos ISRS, que inibem a CYP2D6, sendo alguns mais potentes como a fluoxetina e a paroxetina, moderados como o escitalopram e fracos como a sertralina (STAHL, 2010). Essas duas isoformas do CYP450 estão entre as principais envolvidas no metabolismo dos fármacos, possuindo relevância nas suas alterações (BRAZ *et al.*, 2018).

É importante, entretanto, considerar que algumas interações medicamentosas são desejáveis, devido aos seus benefícios, como aquelas que ajudam na adesão ou manutenção do tratamento, impedem reações adversas ou indesejáveis da medicação, ou ainda as que são capazes de prolongar efeitos farmacológicos, aumentando sua eficácia ou diminuindo a dose de outro fármaco (BALEN *et al.*, 2017; SCHENKEL *et al.*, 2016). Um exemplo clássico é o uso do anticolinérgico biperideno, para manejar efeitos colaterais extrapiramidais dos antipsicóticos (BONADIMAN; BONADIMAN; SILVA, 2013) e que, conforme a Tabela 4, não demonstra problemas de interação com os demais fármacos.

Além disso, com base nos resultados da Tabela 1, ainda há um dado relevante a ser discutido referente ao uso da risperidona, que aparece em 75% das prescrições mais frequentes, corroborando resultados obtidos no estudo de Silva e Silveira (2019) e Silva *et al* (2020). Uma possível explicação para esse montante de prescrições é devido à eficácia e segurança comprovada em crianças e adolescentes, com indicação para diagnósticos como Esquizofrenia e transtornos como Esquizoafetivo, Afetivo Bipolar e do Espectro do Autismo, nos quais demonstrou efetividade em vários sintomas, principalmente comportamentais (BRASIL, 2020; DUHIG; SAHA; SCOTT, 2013). Por essas razões, também é crescente seu uso *off-label* em outras desordens psiquiátricas que apresentam sintomas semelhantes (BEDUIN; HAAN, 2010; JAHANGARD *et al.*, 2017; MUTLU *et al.*, 2015).

Outro fato observado neste estudo e já relatado em literatura, é que a probabilidade de ocorrer interações medicamentosas tem relação direta de proporção ao número de medicamentos usados pelos pacientes, sendo uma das variáveis que mais afeta os resultados terapêuticos (CARVALHO *et al.*, 2015).

Além disso, visto que a prescrição de dois ou mais psicofármacos vem aumentando nas últimas décadas também entre o público infantojuvenil (JUREIDINI; TONKIN; JUREIDINI, 2013) e que o mesmo ainda apresenta uma vulnerabilidade inerente, por encontrar diversas barreiras éticas para realização de pesquisas científicas, a eficácia e segurança das medicações podem ficar prejudicadas, uma vez que as adaptações feitas são baseadas em resultados para adultos, ficando comprometidos também seus estudos específicos de interações medicamentosas (BRASIL, 2017).

Tabela 4 - Possíveis interações medicamentosas entre os fármacos descritos nas prescrições válidas para o estudo

Fármaco	VAL	BIP	CARB	LIT	CLON	CLOR	ESC	FLU	HAL	IMI	MET	PAR	QUE	RIS	SER	TOP
Ácido valpróico (VAL)			↓+											↑		↓+
Biperideno (BIP)																
Carbamazepina (CARB)	↓+			+	↓	-	*	+	↑⊗	↓	↓⊗		↓∅	↓⊗	*	↓
Carbonato de lítio (LIT)			+			~	*	*	~	*		*		~	*	
Clonazepam (CLON)			↓													
Clorpromazina (CLOR)			-	~			Y	Y+⊗	♥	Y			Y	♥	Y	
Escitalopram (ESC)			*	*		Y		Y*	Y	Y	↑⊗	Y*	Y	Y	Y*	
Fluoxetina (FLU)			+	*		Y+⊗	Y*		♥+	Y+	↑⊗	Y*	Y	Y↑	Y*	
Haloperidol (HAL)			↑⊗	~		♥	Y	♥+		♥		Y⊗	Y	♥	↑+	
Imipramina (IMI)			↓	*		Y	Y	Y+	♥			Y*	Y	♥	Y*	
Metilfenidato (MET)			↓⊗				↑⊗	↑⊗				↑⊗				↑⊗
Paroxetina (PAR)				*			Y*	Y*	Y⊗	Y*	↑⊗		Y	Y⊗↑	Y*	
Quetiapina (QUE)			↓∅			Y	Y	Y	Y	Y		Y		Y	Y	
Risperidona (RIS)	↑		↓⊗	~		♥	Y	Y↑	♥	♥		Y	Y		Y⊗	
Sertralina (SER)			*	*		Y	Y*	Y*	↑+	Y*	↑⊗	Y*	Y	Y⊗		
Topiramato (TOP)	↓+		↓													

Células coloridas de cinza claro () correspondem a moderada gravidade de interação
 células coloridas de cinza escuro () correspondem a maior gravidade de interação* Síndrome Serotoninérgica ⊗ Alteração do metabolismo + Risco de toxicidade ∅ Inibição metabolismo

- Causar precipitado em líquidos ou suspensões Y Aumento de risco de prolongar intervalo QT

↓ Diminuição eficácia ou concentração plasmática ↑ Aumento da eficácia ou concentração plasmática

~ Fraqueza, discinesia, encefalopatia, aumento sintomas extrapiramidais, dano cerebral

♥ Aumento do risco de cardiotoxicidade (*Torsade de Pointes*, prolongamento intervalo QT, parada cardíaca)

Fonte: Micromedex® (2020). Adaptado de FERNANDES, M. A. *et al* (2012)

Vale ressaltar, que as interações apontadas nesse estudo são possibilidades, demonstrando em sua maioria, que há um potencial para seu acontecimento. Dessa forma, faz-se necessário um acompanhamento específico com cada usuário, para avaliar seus relatos e identificar as possíveis interações. Nesse contexto, o farmacêutico é capaz de otimizar a farmacoterapia, individualmente, utilizando os saberes da farmácia clínica, de maneira que sua atuação junto à equipe multiprofissional é de fundamental importância.

CONCLUSÃO

Por meio deste estudo pode-se constatar a presença de um grande número de possíveis interações medicamentosas entre os fármacos dispensados neste CAPSi e compreender os possíveis efeitos adversos decorrente das interações entre psicotrópicos de uso concomitante.

Observa-se que há um risco iminente ao público infantojuvenil que deve ser considerado, e agrava-se principalmente pela escassez de literatura. Apesar de não ocorrer em todos os usuários, é fundamental reconhecer os casos de interações prejudiciais, a fim de encontrar o manejo adequado para garantir o êxito do tratamento e a melhoria de vida dos usuários, sendo o intuito desse trabalho, contribuir com os profissionais dos serviços de saúde na identificação e no entendimento dessas possíveis interações.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Bulário eletrônico 2013**. Carbamazepina: comprimidos. Responsável técnico Mauricio R. Marante. Campinas: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda; 2019. Bula de remédio. Disponível em: <https://bit.ly/3oHLAHL>. Acesso em: 15 abr. 2020a.

ANVISA. **Bulário eletrônico 2013**. Cloridrato de fluoxetina: cápsula dura. Responsável técnico Florentino de Jesus Krenças. Embu-Guaçu: União Química Farmacêutica Nacional S/A; 2020. Bula de remédio. Disponível em: <https://bit.ly/3IGY0Hm>. Acesso em: 15 abr. 2020b.

BALEN, E. *et al.* Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 66, n. 3, p. 172-177, 2017.

BEDUIN, A. S.; HAAN, L. DE. Off-label second generation antipsychotics for impulse regulation disorders: A review. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 43, n. 3, p. 45-81, 2010.

BOEKER, H.; SEIDL, A.; SCHOPPER, C. Neurotoxicity related to combined treatment with lithium, antidepressants and atypical antipsychotics: A series of cases. **Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie**, v. 162, n. 2, p. 72-76, 2011.

BONADIMAN, S. L.; BONADIMAN, R. L.; SILVA, D. A. DA. Avaliação do uso do biperideno em pacientes sob tratamento com fármacos antipsicóticos. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 4, n. 1, p. 103-113, 2013.

BRAGA, T. B. M.; FARINHA, M. G. Sistema Único de Saúde e a Reforma Psiquiátrica: Desafios e Perspectivas. **Revista da Abordagem Gestaltica**, v. 24, n. 3, p. 366-378, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 336/GM/MS**. Disponível em: <https://bit.ly/3pKb9XN>. Acesso em: 8 set. 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Saúde mental no SUS: os centros de atenção psicossocial/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único De Saúde**. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Brasília: CONITEC; 2020. Disponível em: <https://bit.ly/31Dz2s1>. Acesso em: 5 out. 2020.

BRAZ, C. DE L. *et al.* Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, p. 1-9, 2018.

CARVALHO, I. B. DE; *et al.* Estudo das potenciais interações de medicamentos sujeitos a controle especial em um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) no município de Teresina-Pi. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 1, p. 7-15, 2015.

CLAUDIO, B. DE Q. *et al.* Impacto do uso de psicotrópicos na dispersão do intervalo QT em pacientes adultos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 5, p. 465-472, 2014.

DA SILVA, D. T. *et al.* Possíveis Interações Medicamentosas Em Pacientes Polimedicados De Novo Hamburgo, RS, Brasil. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 30, n. 1, p. 21, 2018.

DE, J. *et al.* Medicamentos que podem induzir prolongamento do intervalo QT utilizados por idosos em domicílio. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 2, p. 297-305, 2015.

DUHIG, M. J.; SAHA, S.; SCOTT, J. G. Efficacy of risperidone in children with disruptive behavioural disorders. **Journal of Pediatrics and Child Health**, v. 49, n. 1, p. 19-26, 2013.

FERNANDES, M. A. *et al.* Interações medicamentosas entre psicofármacos em um serviço especializado de saúde mental. **Revista interdisciplinar NOVAFAPI**, v. 5, n. 1, p. 9-15, 2012.

FERREIRA, A. C. Z. *et al.* A vivência do portador de transtorno mental no uso de psicofármacos na perspectiva do pensamento complexo. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 26, n. 3, p. 1-10, 2017.

HIRAGA, A.; KUWABARA, S. Malignant Syndrome and Serotonin Syndrome in a General Hospital Setting: Clinical Features , Frequency and Prognosis. **Internal Medicine Journal**, v. 56, n. 21, p. 2865-2869, 2017.

JAHANGARD, L. *et al.* Children with ADHD and symptoms of oppositional defiant disorder improved in behavior when treated with methylphenidate and adjuvant risperidone, though weight gain was also observed - Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Psychiatry Research**, v. 251, p. 182-191, 2017.

JUREIDINI, J.; TONKIN, A.; JUREIDINI, E. Combination pharmacotherapy for psychiatric disorders in children and adolescents: Prevalence, efficacy, risks and research needs. **Pediatric Drugs**, v. 15, n. 5, p. 377-391, 2013.

KEEGAN, M. T.; BROWN, D. R.; RABINSTEIN, A. A. Serotonin Syndrome from the Interaction of Cyclobenzaprine with Other Serotonergic Drugs. **Anesthesia & Analgesia**, v. 103, n. 6, p. 1466-1468, 2006.

MANCHIA, M. *et al.* Clinicians' adherence to clinical practice guidelines for cardiac function monitoring during antipsychotic treatment: A retrospective report on 434 patients with severe mental illness. **BioMed Central Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 2017.

MARCOLIN, M. A.; CANTARELLI, M. DA G.; JUNIOR, G. M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n. 2, p. 70-81, 2004.

MASNOON, N. *et al.* What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BioMed Central Geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 2017.

MELGAÇO, T. B. *et al.* Polifarmácia e ocorrência de possíveis interações medicamentosas. **Revista Paraense de Medicina**, v. 25, n. 1, p. 8, 2011.

MICROMEDEX® 2.0 Healthcare Series. 2020. Disponível em: <https://bit.ly/3DGBKtt>. Acesso em: 08 set. 2020.

MUTLU, C. *et al.* Risperidone use in preschool children with aggressive and destructive behavioral symptoms. **Anatolian Journal of Psychiatry**, v. 16, n. 3, p. 212-219, 2015.

NIPH. Norwegian Institute of Public Health. World Health Organization collaborating center for drug statistics methodology. **Guidelines for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and Defined Daily Dose (DDD)**. Oslo, 2020. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 09 set. 2020.

PEREIRA, G. G. *et al.* Os efeitos adversos causados pelo uso do carbonato de lítio em pacientes com transtorno bipolar afetivo: uma revisão da literatura. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 6, n. 2, p. 65-69, 2019.

ROSA, A. R. *et al.* Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 33, n. 5, p. 249-261, 2006.

SALDAÑA, S. N. *et al.* Antipsychotic polypharmacy in children and adolescents at discharge from psychiatric hospitalization. **Pharmacotherapy**, v. 34, n. 8, p. 836-844, 2014.

SCHENKEL, M. *et al.* Interação medicamentosa em usuários de antidepressivos do sistema público de um município do Sul do Brasil. **Ciência & Saúde**, v. 8, n. 3, p. 107, 2016.

SILVA, O. R. T. DA; SILVEIRA, M. M. DA. O uso de psicofármacos por crianças e adolescentes em um Centro de Atenção Psicossocial Infantil. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 31, n. 3, p. 210, 2019.

SILVA, S. N.; LIMA, M. G.; RUAS, C. M. Uso de medicamentos nos Centros de Atenção Psicossocial: análise das prescrições e perfil dos usuários em diferentes modalidades do serviço. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 25, n. 7, p. 2871-2882, 2020.

SOUZA, G. F. DE; ABREU, C. R. DE C.; SANTOS, W. L. DOS. Uso de Psicofármacos em Crianças e Adolescentes - Revisão de Literatura. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. Esp. 2, p. 220-225, 2018.

STAHL, Stephen M. **Psicofarmacologia**: bases neurocientíficas e aplicações práticas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 3. ed., 2010.

TISHLER, C. L.; REISS, N. S. Psychotropic drugs and paediatrics: A critical need for more clinical trials. **Journal of Medical Ethics**, v. 38, n. 4, p. 250-252, 2012.